# 脂肪和肥胖相关基因与肥胖关系的研究进展[1]

袁登越[1]　刘　炬[2]　邓文清[3,4]　霍　峰[3,4]　李志琼[2*]

（1.内江师范学院生命科学学院，内江 641100；2.四川农业大学动物科技学院，成都 611130；3.内江师范学院化学化工学院，分析测试中心，内江 641100；4.四川师范大学化学与材料科学学院，成都 610068）

摘　要：脂肪和肥胖相关（*FTO*）基因是最近发现的一个与肥胖相关的基因。全基因组关联分析发现：*FTO* 基因内有许多单核苷酸多态性位点（SNP），这些 SNP 位点与肥胖的发生密切相关。本文综述了 *FTO* 基因的发现、结构和组织表达特征，*FTO* 基因 SNP 位点与肥胖之间关系，以及 *FTO* 基因通过调节摄食来影响肥胖的发生，以期为研究动物的肥胖机制提供一定的参考依据。

关键词：脂肪和肥胖相关基因；单核苷酸多态性位点；肥胖

肥胖是一种慢性代谢疾病，严重影响了动物健康和胴体品质，它是遗传和环境因素综合作用的结果。环境因素的改变促进了肥胖的发生和发展，而遗传因素则在决定个体对肥胖的易感性方面起到了关键作用[1]。遗传因素的研究分为2个阶段，第1个阶段是采用候选基因法研究遗传因素，第2个阶段则是采用全基因组关联分析的方法来研究对肥胖起作用的遗传因素。

候选基因法是根据已有的生理、生化背景知识，直接从已知或潜在的基因系统中挑选出可能对疾病有影响的候选基因，然后选出对疾病有影响的单核苷酸多态性，最后在不同人群中验证这个候选基因[2]，再分析这些基因与疾病相关的序列变异。不同于候选基因法，全基因组关联分析（genome wide association study,GWAS）是指在人类全基因组范围内找出存在的序列变异，即单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism,SNP）位点，并从中筛选出与疾病相关的SNP，然后在不同的人群中验证这个基因与疾病的相关性。2005年，Klein等[3]首次报道了有关人类年龄相关性黄斑变性的GWAS研究。此后，有关肥胖[4]、II-型糖尿病[5]等一系列复杂疾病的GWAS研究被陆续报道。最近几年，大规模的GWAS分析将肥胖以及其他重要疾病的研究推向了新的高度。脂肪和肥胖相关（fat mass and obesity associated,*FTO*）

收稿日期：2016-09-04
基金项目：四川省科技厅基础应用研究重点项目（2016JY0168）
作者简介：袁登越（1987-），女，云南大理人，助教，硕士，主要从事分子营养的研究，E-mail：yuandengyue@163.com
*通信作者：李志琼，教授，博士生导师，E-mail： lizhiqiong454@163.com

基因正是研究发现的第1个与普通人群肥胖相关的可靠候选基因。本文综述了*FTO*基因的发现、结构和分布，*FTO*基因SNP位点与肥胖的相关性，以及其通过调节摄食来影响肥胖的发生。

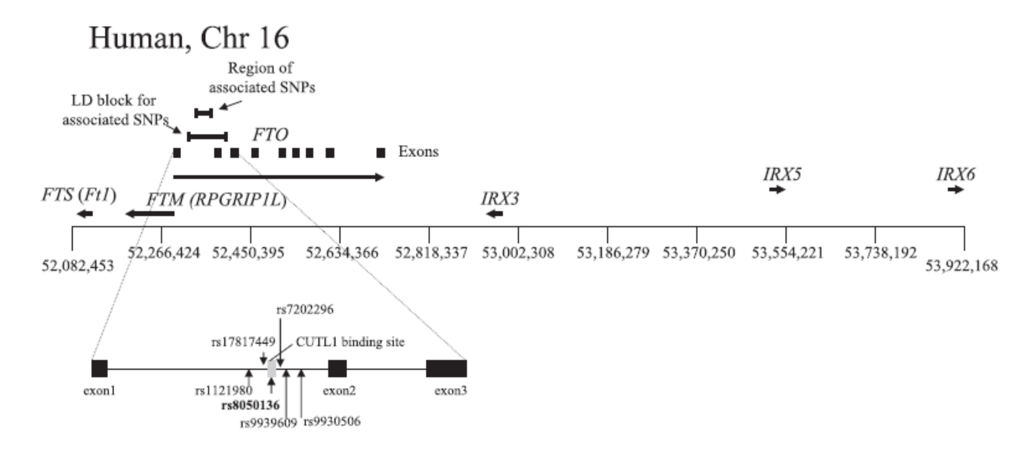
## 1　*FTO* 基因的发现

1994年，Van der Hoeven等[6]利用转基因技术产生了并趾突变小鼠，纯合子并趾小鼠在妊娠中期就会死亡，并且表现为头和脸的严重畸形、中枢神经系统的发育缺陷、多趾畸形及生长迟缓，杂合子并趾小鼠则表现为特征性的前肢并趾和胸腺增生。研究发现并趾小鼠的第8号染色体上有长达1.6 Mb片段的缺失[6]，在后续的研究中证实了该缺失片段里含有3个功能未知的基因（*FTS*、*FTM*、*FTO*）和3个来自Iroquois基因家族的基因（*IRX*3、*IRX*5、*IRX*6）[7]。而*FTO*基因是Peters等[8]通过定位克隆野生型小鼠基因组序列产生的一个新基因。随后研究发现，类似小鼠并趾这种表型在人上也有发现。这类人表现为乳房大小不等、躯体畸形、智力迟钝、肥胖等症状。2007年，Frayling等[9]发现*FTO*基因的SNP位点与肥胖相关后，*FTO*基因的研究成为了热点，并将*FTO*基因正式命名为脂肪和肥胖相关基因。

## 2　*FTO* 基因及蛋白的结构

### 2.1　基因结构

基因组学研究表明，*FTO* 基因存在于脊椎动物和少数几种海洋藻类的基因组中，不存在于细菌、真菌、原生动物、无脊椎动物和绝大多数植物的基因组中[10-11]。*FTO* 基因的序列不仅在物种之间具有非常强的保守性，而且在脊椎动物之间的内含子-外显子分布模式也很保守。人的 *FTO* 基因定位在人的 16 号染色体长臂上，全长约 400 kb，包括 9 个外显子、8 个内含子。*FTO* 基因上游约 3.4 kb 是梅克尔憩室综合征相关蛋白基因（*RPGRIP*1*L*），下游与 Iroquois 基因家族（包含 *IRX*3、*IRX*5、*IRX*6）临近。*FTO* 基因的第一内含子序列中含有转录因子 CUTL1（又称 CDP、Cut、Cux，属于同源框异型盒转录因子家族，参与细胞的生长、分化和发育，并参与许多细胞基因的转录调节）结合位点。CUTL1 结合位点包含了 1 个 SNP 位点 rs8050136，与肥胖相关。*FTO* 基因第一内含子中，除 rs8050136 外，还包含了其他 SNP 位点，如 rs1121980、rs17817449、rs8050136 等[12]（图 1）。



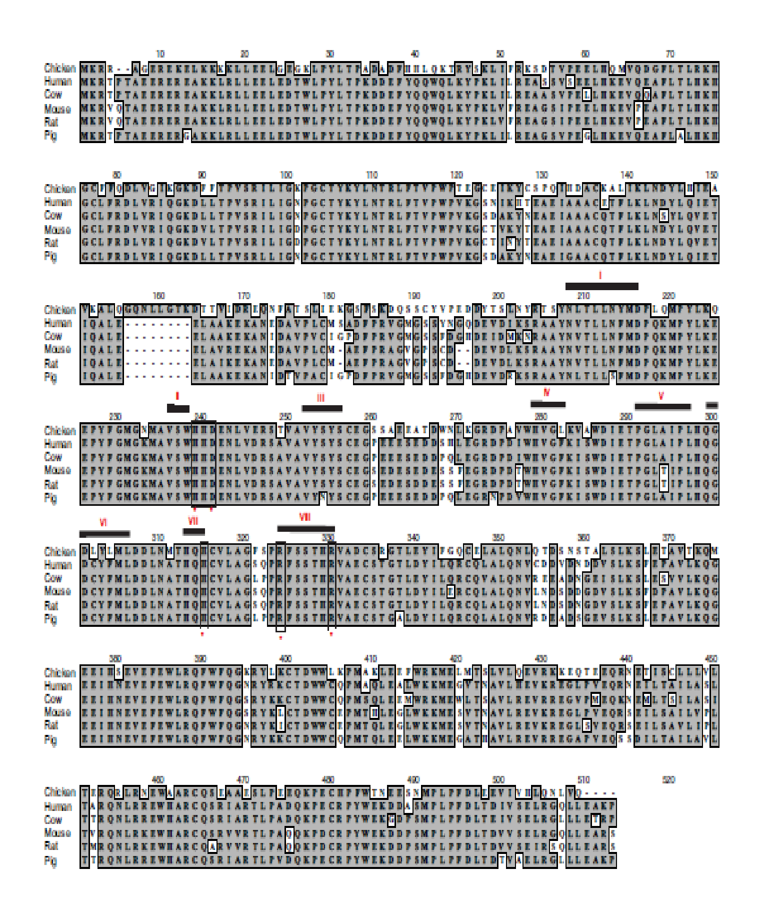

Human, Chr 16：人类第 16 号染色体；Region of associated SNPs：与单核苷酸多态性相关的区域；LD block for associated SNPs：与单核苷酸多态性相关的 LD block；Exons：外显子；CUTL1 binding site：CUTL1 结合位点；exon1：外显子 1。

图 1　人的 *FTO* 基因簇结构图

Fig.1　Organization of *FTO* gene cluster for human[12]

## 2.2　蛋白结构

FTO蛋白隶属于依赖$Fe^{2+}$和α-酮戊二酸（α-KG）的加氧化酶超家族的一员[13]。这个酶家族的成员能够催化蛋白质、核苷酸、脂质和小分子的羟化和去甲基化，包含了大肠杆菌烷烃羟化酶（alkane hydroxylase,AlkB）、烷烃羟化酶同系物（mammalian AlkB homolog,ABH）、胶原蛋白脯氨酸羟化酶（collagen prolyl 3-hydroxylases,C-P3H）、植烷酰辅酶A羟化酶（phytanoyl-CoA a-hydroxylase,PAHX）等80多种酶。在这个超家族里，FTO蛋白与AlkB和ABH最相似[14]。序列比对表明FTO蛋白序列在各个物种间高度保守[15-16]（图2）。而在所有的保守序列中，与去甲基酶活性相关的4个特异性的折叠从藻类到哺乳动物中有极强的保守性[11]。蛋白晶体学研究发现，人的FTO蛋白结构主要由N端和C端结构域构成[17]。目前，关于FTO蛋白的高级结构仅在人上有研究，而在其他物种中还尚未见报道。




Chicken：鸡；Human：人；Cow：牛；Mouse：小鼠；Rat：大鼠；Pig：猪。

图2　不同物种的FTO蛋白序列比对

Fig.2　Sequence alignment of FTO protein among different species[16]

## 3　*FTO* 基因的组织表达

目前，关于 *FTO* 基因在组织中特异性表达的研究报道较少，研究仅集中在人和猪等少数哺乳动物上，而在鱼类、两栖类等其他脊椎动物上还未见报道。

Frayling 等[9]用实时荧光定量 PCR 检测了 *FTO* 基因在胎儿和成人中的组织表达情况，在胎儿的脑、肾脏、肝脏、胰腺中均检测到了 *FTO* 基因的表达，其在胎儿的大脑中表达量最高，在胰腺中表达量最低；此外，*FTO* 基因在成人的脑、骨骼肌、胰岛、肾脏、胰腺、脂肪和肝脏中也有表达，其在成人的大脑中表达量最高，而在肝脏中表达量最低。在小鼠和大鼠的脑、脂肪组织、肌肉、心脏、肝脏等组织中也检测到了 *FTO* 基因的表达，其中 *FTO* 基因在脑中的表达量最高[5,15]。研究者用原位杂交检测到 *FTO* 基因在下丘脑中的弓状核（ARC）、室旁核（PVN）、背内侧核（DMN）和腹内侧核（VMN）都有广泛表达，而这些核团是控制能量平衡的重要核团。这些研究结果表明 *FTO* 基因在控制能量平衡中可能

起着重要的作用[15]。

Madsen 等[18]检测了 *FTO* 基因在猪的各个组织中的表达情况，结果显示 *FTO* 基因在小脑、海马体、脂肪组织、肌肉、心脏等 18 个组织中都有表达，但 *FTO* 基因在脑中的表达量是在外周组织的表达量的 7~12 倍；而在脑中，*FTO* 基因在小脑中的表达量显著高于在海马体和大脑皮层中的表达量。付言峰等[19]对苏钟猪的 5 个不同外周组织的 *FTO* 基因表达情况分析得出：*FTO* 基因在背膘和心脏中表达量最高，其次是在肺脏和肝脏中，在背最长肌中的表达量最少。该研究结果表明 *FTO* 基因的表达可能与皮下脂肪、心脏、肌肉等组织的脂肪沉积有一定的关系。

4　*FTO* 基因 SNP 与肥胖的关系

4.1　与肥胖的相关性

*FTO*基因具有多个SNP位点，通过对不同地区的人群进行GWAS分析，结果发现这些SNP位点与肥胖相关，且不同地域人群的*FTO*基因SNP位点存在差异。Dina等[20]利用GWAS分析发现，位于*FTO*基因的第一内含子的SNP位点rs1121980与法国人肥胖显著相关。对732名西班牙人的研究显示，肥胖人群的rs9939609纯合子AA频率显著高于正常人群，AA基因型个体比AT或TT基因型个体的腰围更大，这表明等位基因A增加了西班牙人患肥胖的概率[21]，rs9939609A等位基因与肥胖的正相关性在对澳大利亚人和巴西儿童的研究中也得到了证实，受试者A等位基因的增加也伴随着身体质量指数（BMI）的增加[20-21]，可见*FTO*基因SNP位点rs9939609与肥胖的关系紧密。对韩国人的研究表明，rs1421085 C和rs17817449 G位点增加了韩国人患肥胖的概率[22]。对比927个肥胖和1 527名非肥胖的日本人后发现，有15个*FTO*基因SNP位点与肥胖相关，其中rs1558902与肥胖关系最为密切[23]。在对魁北克人的研究中发现，2个*FTO*的SNP位点rs17817449和rs1421085与肥胖的一些表现型相关，尤其是rs17817449，与BMI、体重和腰围存在着显著的相关性[24]。Grant等[25]对518名非洲肥胖儿童和1　428名正常儿童的研究结果表明，*FTO*基因区域的2个变异位点rs8050136和rs3751812与儿童肥胖存在关联。总结目前研究，已经发现的与肥胖相关的*FTO*基因SNP位点有rs1121980、rs9939609、rs1421085、rs17817449、rs1558902、rs8050136、rs3751812等。

4.2　通过调节摄食来影响肥胖的发生

已有的研究报道显示，*FTO*基因SNP位点与肥胖的相关性是通过增加摄食，而不是通过

减少能量消耗来实现。Speakman等[26]从苏格兰筛选了150个白人，分析*FTO*基因突变体与能量消耗（基础代谢率）和摄食之间的关系，发现*FTO*基因型与基础代谢率无显著的相关性，而与摄食有显著的相关性。对380名德国人的研究结果也显示，受试者的能量消耗不受到*FTO*基因SNP位点rs8050136的影响，但是rs8050136和摄食量显著相关[27]，这说明*FTO*基因SNP位点rs8050136增加体重是通过增加摄食而不是通过影响能量消耗来实现的。Cecil等[28]抽取了97名苏格兰儿童研究*FTO*基因SNP位点rs9939609与能量消耗和摄食量的关系，结果显示*FTO*基因突变导致肥胖不是参与了能量消耗的调控，而是在控制采食量方面起着重要作用。为了检测*FTO*基因SNP位点rs9939609与日常摄食行为的关系，Wardle等[29]利用儿童饮食行为问卷调查的方式研究了3 337名儿童的饱食应答和食物喜好情况，结果显示AA纯合子的儿童的饱食应答显著降低，说明了*FTO*基因SNP位点是通过减少饱食应答来增加摄食量，从而导致肥胖的。之后，Karra等[30]也证实了*FTO*基因SNP位点rs9939609能够影响食欲从而影响摄食量。以上的研究表明，*FTO*基因是通过增加摄食来影响肥胖的发生的。而进一步的研究显示，*FTO*基因是通过影响食欲肽的表达水平进而增加摄食的[30]。

4.3 影响食欲肽表达水平来调节摄食

机体中具有许多调节摄食的多肽，如促进食欲的神经肽Y（neuropeptide Y,NPY）[31]、胃饥饿素（ghrelin）[32]和刺鼠相关蛋白（agouti-related protein,AgRP）[33]等，抑制食欲的胆囊收缩素（cholecystokinin,CCK）[34]、瘦素（leptin）[35]和阿黑皮素原（proopiomelanocortin,POMC）[36]等。目前，有研究表明*FTO*基因能够影响ghrelin、leptin等摄食调控基因的表达水平进而调节能量代谢。

4.3.1 影响 ghrelin 的表达水平

ghrelin 是胃内产生的一种多肽，能够增强食欲、促进摄食和调节能量平衡[37]。研究表明 *FTO* 基因 SNP 位点能影响 ghrelin 的表达水平，从而调节摄食。Karra 等[30]研究了 359 名欧洲人摄食后在不同时间点血液中 ghrelin 的表达水平变化。结果显示 *FTO* 基因 SNP 位点 rs9939609TT 志愿者血液中 ghrelin 表达水平的减少量显著多于 rs9939609A 志愿者，这表明 rs9939609A 与餐后血液中 ghrelin 表达水平的降低有关。随后，他们用核磁共振成像检测了餐后控制食欲的脑部区域的活性，发现 rs9939609A 志愿者餐后控制食欲的脑部区域的活性增强，这与注射 ghrelin 后控制食欲的脑部区域活性增强一致，说明 rs9939609A 志

愿者餐后饱食感减弱，从而增加了摄食量[30]。而 Benedict 等[38]对 985 名老年人的研究发现，*FTO* 基因 SNP 位点 rs17817499 C 等位基因与血液中 ghrelin 的表达水平呈正相关。以上结果表明，*FTO* 基因 SNP 位点与 ghrelin 的表达水平存在一定的相关性，进而影响摄食和能量平衡。

4.3.2 影响 leptin 的表达水平

leptin 是一种由脂肪组织产生的蛋白质类激素，它进入血液循环后参与脂肪和能量代谢的调节，使机体减少摄食，抑制脂肪细胞的合成，从而使体重减轻。有研究表明血浆中 leptin 的表达水平与 *FTO* 基因 SNP 位点数量及表达水平呈负相关。Qi 等[39]在研究 *FTO* 基因 SNP 位点与肥胖的关系时发现，*FTO* 基因 SNP 位点 rs9939609A 等位基因降低了血液中 leptin 的表达水平。Speakman 等[26]研究发现，rs9939609TT 的人血浆中 leptin 含量为 19.49 ng/mL，rs9939609AT 的人血浆中 leptin 含量为 17.55 ng/mL，rs9939609TT 的人血浆中 leptin 含量为 13.59 ng/mL。该结果与 Qi 等[39]的研究结果一致，这表明 A 等位基因降低了血浆中 *leptin* 的含量。对 985 名老人禁食 16 h 后，这些老人血液中 leptin 含量下降水平和 *FTO* 基因 rs17817449 数量呈正相关，这表明个体携带 *FTO* 基因 rs17817449 的数量越多，禁食后血液中 leptin 含量下降也越多[38]。

然而，血浆中leptin的含量和表达水平与*FTO*基因SNP位点的数量的关系存在争论，一些研究表明血浆中leptin的含量和表达水平与*FTO*基因SNP位点的数量呈正相关。Do等[24]利用908名志愿者研究*FTO*基因SNP位点与肥胖、leptin含量和静息代谢率的关系，发现*FTO*基因rs17817449与血液中leptin含量呈显著正相关。对欧洲青少年的研究也发现，*FTO*基因rs9939609A携带者的血浆leptin含量比正常者高[40]。Arrizabalaga等[41]也证实了*FTO*基因rs9939609A携带者具有较高的血浆leptin含量。虽然*FTO*基因SNP位点数量与血浆中leptin含量和表达水平的相关性的研究结果存在争议，但是这些结果都能证明*FTO*基因SNP位点数量与血浆中leptin的含量和表达水平有关，而leptin与能量平衡相关，这表明*FTO*基因SNP位点数量与能量平衡有关，然而其中的确切关系还尚不清楚。

综上所述，*FTO*基因SNP位点与肥胖的关系是通过影响食欲肽ghrelin和leptin表达水平来实现的。然而，动物机体内的摄食调节机制十分复杂，涉及的摄食调节因子较多。目前其他摄食调节因子与*FTO*基因的关系尚未明确，还有待于进一步的研究。

## 5 小 结

*FTO*基因是一个与脂肪代谢和肥胖相关的基因，广泛分布于动物的各组织中，在脑组织，尤其是在控制食欲的下丘脑中高表达。*FTO*基因上存在许多SNP位点， 如rs9939609、rs1421085和rs17817449等，这些SNP位点会通过影响食欲肽ghrelin和leptin的表达水平来增加摄食，进而导致肥胖。目前，全球肥胖症的发病率逐年增加，已成为世界性的公共卫生问题；在畜牧养殖业上，很多动物如猪、鸡、鱼等也都普遍存在脂肪沉积过剩的情况，这严重影响了动物胴体品质和动物产品的加工。因此，研究*FTO*基因在动物体内的分子调控机制可为预防和治疗人类肥胖提供更加可靠的理论依据，也可为动物遗传育种和品种改良技术等提供科学基础。

参考文献：

[1] 戎芬.出生体重与环境因素对儿童青少年超重肥胖影响的队列研究[D].博士学位论文.上海:复旦大学,2012.

[2] KWON J M,GOATE A M.The candidate gene approach[J].Alcohol Research and Health,2000,24(3):164–168.

[3] KLEIN R J,ZEISS C,CHEW E Y,et al.Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration[J].Science,2005,308(5720):385–389.

[4] HERBERT A,GERRY N P,MCQUEEN M B,et al.A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity[J].Science,2006,312(5771):279–283.

[5] SAXENA R,VOIGHT B F,LYSSENKO V,et al.Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels[J].Science,2007,316(5829):1331–1336.

[6] VAN DER HOEVEN F,SCHIMMANG T,VOLKMANN A,et al.Programmed cell death is affected in the novel mouse mutant *Fused toes* (*Ft*)[J].Development,1994,120(9):2601–2607.

[7] ANSELME I,LACLEF C,LANAUD M,et al.Defects in brain patterning and head morphogenesis in the mouse mutant *Fused toes*[J].Developmental Biology,2007,304(1):208–220.

[8] PETERS T,SERTH K, RÜTHER U.Cloning of Fatso (*Fto*), a novel gene deleted by the *Fused toes* (*Ft*) mouse mutation[J].Mammalian Genome,1999,10(10):983-986.

[9] FRAYLING T M,TIMPSON N J,WEEDON M N,et al.A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity[J].Science,2007,316(5826):889–894.

[10] ROBBENS S,ROUZÉ P,COCK J M,et al.The *FTO* gene,implicated in human obesity,is found only in vertebrates and marine algae[J].Journal of Molecular Evolution,2008,66(1):80–84.

[11] OLSZEWSKI P K,FREDRIKSSON R,OLSZEWSKA A M,et al.Hypothalamic FTO is associated with the regulation of energy intake not feeding reward[J].BMC neuroscience,2009,10(1):129.

[12] STRATIGOPOULOS G,PADILLA S L,LEDUC C A,et al.Regulation of *FTO*/*FTM* gene expression in mice and humans[J].American Journal of Physiology：Regulatory,Integrative and Comparative Physiology,2008,294(4):R1185–R1196.

[13] JIA G F,YANG C G,YANG S D,et al.Oxidative demethylation of 3-methylthymine and 3-methyluracil in single-stranded DNA and RNA by mouse and human FTO[J].FEBS letters,2008,582(23/24):3313–3319.

[14] ZHENG G Q,FU Y,HE C.Nucleic acid oxidation in DNA damage repair and epigenetics[J].Chemical Reviews,2014,114(8):4602–4620.

[15] GERKEN T,GIRARD C A,TUNG Y C L,et al.The obesity-associated *FTO* gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase[J].Science,2007,318(5855):1469–1472.

[16] TIWARI A,KRZYSIK-WALKER S M,RAMACHANDRAN R.Cloning and characterization of chicken fat mass and obesity associated (*Fto*) gene:fasting affects Fto expression[J].Domestic Animal Endocrinology,2012,42(1):1–10.

[17] HAN Z F,NIU T H,CHANG J B,et al.Crystal structure of the FTO protein reveals basis for its substrate specificity[J].Nature,2010,464(7292):1205–1209.

[18] MADSEN M B,BIRCK M M,FREDHOLM M,et al.Expression studies of the obesity candidate gene FTO in pig[J].Animal Biotechnology,2009,21(1):51–63.

[19] 付言峰,李兰,王学敏,等.苏钟猪 *FTO* 基因的 mRNA 表达、克隆测序及其生物信息学分析[J].华北农学报,2013,28(1):128–134.

[20] DINA C,MEYRE D,GALLINA S,et al.Variation in *FTO* contributes to childhood obesity and severe adult obesity[J].Nature Genetics,2007,39(6):724–726.

[21] GONZÁLEZ-SÁNCHEZ J L,ZABENA C,MARTÍNEZ-LARRAD M T,et al.Variant rs9939609 in the *FTO* gene is associated with obesity in an adult population from Spain[J].Clinical Endocrinology,2009,70(3):390–393.

[22] CHA S W,CHOI S M,KIM K S,et al.Replication of genetic effects of *FTO* polymorphisms on BMI in a Korean population[J].Obesity,2008,16(9):2187–2189.

[23] HOTTA K,NAKATA Y,MATSUO T,et al.Variations in the *FTO* gene are associated with severe obesity in the Japanese[J].Journal of Human Genetics,2008,53(6):546–553.

[24] DO R,BAILEY S D,DESBIENS K,et al.Genetic variants of *FTO* influence adiposity,insulin sensitivity,leptin levels,and resting metabolic rate in the Quebec Family Study[J].Diabetes,2008,57(4):1147–1150.

[25] GRANT S F,LI M,BRADFIELD J P,et al.Association analysis of the *FTO* gene with obesity in children of Caucasian and African ancestry reveals a common tagging SNP[J].PLoS One,2008,3(3):e1746.

[26] SPEAKMAN J R,RANCE K A,JOHNSTONE A M.Polymorphisms of the *FTO* gene are associated with variation in energy intake,but not energy expenditure[J].Obesity,2008,16(8):1961–1965.

[27] HAUPT A,THAMER C,STAIGER H,et al.Variation in the *FTO* gene influences food intake but not energy expenditure[J].Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes:Official Journal,2009,117(4):194–197.

[28] CECIL J E,TAVENDALE R,WATT P,et al.An obesity-associated *FTO* gene variant and increased energy intake in children[J].The New England Journal of

Medicine,2009,359(24):2558–2566.

[29]WARDLE J,CARNELL S,HAWORTH C M A,et al.Obesity associated genetic variation in *FTO* is associated with diminished satiety[J].The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolis,2008,93(9):3640-3643.

[30] KARRA E,O'DALY O G,CHOUDHURY A I,et al.A link between *FTO*,ghrelin,and impaired brain food-cue responsivity[J].The Journal of Clinical Investigation,2013,123(8):3539–3551.

[31] CLARK J T,KALRA P S,CROWLEY W R,et al.Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats[J].Endocrinology,1984,115(1):427–429.

[32] WREN A M,SEAL L J,COHEN M E,et al.Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans[J].The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,2001,86(12):5992.

[33] MORTON G,SCHWARTZ M.The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis[J].International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorder,2001,25(Suppl.5):S56–S62.

[34] GIBBS J,YOUNG R C,SMITH G P.Cholecystokinin decreases food intake in rats[J].Journal of Comparative and Physiological Psychology,1973,84(3):488–495.

[35] AHIMA R S,PRABAKARAN D,MANTZOROS C,et al.Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting[J].Nature,1996,382(6588):250–252.

[36] SAHU A.Evidence suggesting that galanin (GAL),melanin-concentrating hormone (MCH),neurotensin (NT),proopiomelanocortin (POMC) and neuropeptide Y (NPY) are targets of leptin signaling in the hypothalamus[J].Endocrinology,1998,139(2):795–798.

[37] KOJIMA M,HOSODA H,DATE Y,et al.Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach[J].Nature,1999,402(6762):656–660.

[38] BENEDICT C,AXELSSON T,SÖDERBERG S,et al.Fat mass and obesity-associated gene (*FTO*) is linked to higher plasma levels of the hunger hormone ghrelin and lower serum levels of the satiety hormone leptin in older adults[J].Diabetes,2014,63(11):3955–3959.

[39] QI L,KANG K,ZHANG C L,et al.Fat Mass-and obesity-associated (*FTO*) gene variant is associated with obesity:longitudinal analyses in two cohort studies and functional test[J].Diabetes,2008,57(11):3145–3151.

[40] LABAYEN I,RUIZ J R,ORTEGA F B,et al.Association between the *FTO* rs9939609 polymorphism and leptin in European adolescents:a possible link with energy balance control.The HELENA study[J].International Journal of Obesity,2011,35(1):66–71.

[41] ARRIZABALAGA M,LARRARTE E,MARGARETO J,et al.Preliminary findings on the influence of *FTO* rs9939609 and *MC4R* rs17782313 polymorphisms on resting energy expenditure,leptin and thyrotropin levels in obese non-morbid premenopausal women[J].Journal of Physiology and Biochemistry,2014,70(1):255–262.



Research Advance of the Relationship between Fat Mass and Obesity Associated (*FTO*) Gene and Obesity[i]

YUAN Dengyue[1] LIU Ju[2] DENG Wenqing[3,4] HUO Feng[3,4] LI Zhiqiong[2*]

(1. *College of Life Science, Neijiang Normal University, Neijiang* 641100, *China*; 2. *College of Animal Science and Technology, Sichuan Agricultural University, Chengdu* 611130, *China*; 3. *College of Chemistry & Chemical Engineering, Testing & Analysis Center, Neijiang Normal University, Neijiang* 641100, *China*; 4. *College of Chemistry and Materials Science, Sichuan Normal University, Chengdu* 610068, *China*)

Abstract: fat mass and obesity associated (*FTO*) gene is a new gene which was identified to be related to obesity in recent years. Genome wide association study (GWAS) indicated that there were lots of single nucleotide polymorphism (SNP) sites in *FTO* gene, and these SNP sites were associated with obesity. This paper reviewed the discovery, structure and distribution of *FTO* gene, the relationship between *FTO* gene SNP sites and obesity, and the role of *FTO* gene SNP sites in the process of developing obesity, with the aim of providing a valuable reference for mechanism of animal obesity.

Keywords: *FTO* gene; SNP site; obesity

*Corresponding author, LI Zhiqiong, professor, E-mail: lizhiqiong454@163.com （责任编辑 菅景颖）